

综述

心脏逆重构的研究进展

胡奕然综述, 张宇辉审校

摘要 药物或器械治疗能够使心力衰竭患者心室容积和质量发生不同程度的降低, 部分心室甚至恢复至正常形态大小, 这种生物学改变称为“逆重构”。逆重构的发现给既往以纠正神经体液异常激活为主的心力衰竭治疗策略提供了全新的思路。本文就其分类、发生机制、临床评价及预测方法的进展论述如下。

关键词 综述; 心力衰竭; 逆重构

近年来, 随着部分新药的出现以及器械治疗相关更多临床试验结果的公布, 心力衰竭在治疗上取得了显著的进步。药物及器械治疗不仅降低了心力衰竭患者的死亡率, 改善其预后, 另外还发现, 治疗后患者心室容积和质量也存在不同程度的降低, 部分心室甚至恢复到正常形态大小。这种改变反映了心肌大小和功能的生物学改变以及心室结构和组织的修复, 伴随左心室舒张末期压力与容积的关系向正常化方向转变, 称为“逆重构”^[1-3]。心脏逆重构的发现给既往以纠正神经体液异常激活为主的心力衰竭治疗策略提供了全新的思路。因此, 正确认识和理解心脏逆重构十分重要, 本文就其分类、发生机制、临床评价及预测方法做一综述。

1 心脏逆重构的分类

心肌复原^[1]: 90 年代中旬就有学者发现^[3], 对 7 例晚期扩张型心肌病心力衰竭患者使用心室辅助装置一段时间后, 患者左心室明显减小, 左心室舒张末期压力逐渐向正常恢复, 提示心脏不仅存在负荷降低, 且左心室形态和功能发生了生物学改变。目前认为, 心肌复原用于描述心脏在分子、细胞、心肌和左心室几何形态上的正常化改变, 它对抗心脏重构, 使心脏在处于正常或异常的血流动力学负荷下能够维持正常的左心室结构和功能^[1,4]。对于某些病因引起的心力衰竭, 如急性心肌梗死^[5]、围产期心肌病^[6], 发生临床症状自发恢复以及左心室结构和功能正常化的心力衰竭患者比例高达 40%~50%。

心肌缓解^[1]: 临床上心力衰竭患者能够发生心脏结构和功能完全恢复的比例相对偏低, 多数患者实际处于“缓解期”。Mann 等^[1]认为, 心肌缓解同样用于描述心脏在分子、细胞、心肌和左心室几何形态上的正常化改变, 它能够对抗心脏重构, 但不能够阻止正常或异常血流动力学负荷下的心脏再次发生心力衰竭。这说明, 心肌缓解未能达到生物学完全恢复, 可能发生远期心脏事件。

2 心脏逆重构的发生机制

逆重构的确切发生机制尚不明确。当前认为, 心肌主要在细胞、心肌间质、微血管密度等方面发生了修复性改变,

从而发生逆重构现象。

2.1 心肌细胞

Mann 等^[1]研究发现, 接受 β 受体阻滞剂、左心室辅助装置 (LVAD)、心肌收缩力调节器 (CCM) 或心脏再同步化治疗 (CRT) 的患者在细胞基因表达上存在改变, 如异常胚胎基因程序、 β -肾上腺素能信号基因、细胞骨架基因发生逆转、兴奋-收缩偶联基因的表达恢复等, 随之肥大的心肌细胞发生了形态学缩小。此外, 与衰弱心肌细胞内肌质网钙离子泄露造成收缩功能不全相关的兰尼碱受体磷酸化水平存在降低。经 LVAD 治疗的患者还伴有细胞内蛋白质组的改变(如与细胞生长有关的蛋白激酶 Erk-1、Erk-2 和 p38 激活或活化程度发生改变)、 β -肾上腺素能受体密度的正常化以及肾上腺素能变力反应的提高。而且, LVAD 支持下血流动力学负荷的降低能使肌节蛋白、细胞骨架蛋白的结构水平向正常化改变。药物和器械治疗下衰弱心肌细胞内基因和蛋白层面的改变显著增强了其收缩性。

2.2 心肌间质

心肌间质主要由纤连蛋白、弹性蛋白和层粘连蛋白等构成, 其中含量最多的是胶原蛋白, 其 I 型和 III 型占比达 90%。心力衰竭患者心脏重构过程中存在胶原蛋白 I、与交联相关的纤维含量明显增加^[7]。神经体液激素拮抗药物通过纠正造成心力衰竭患者间质过度纤维化的异常活跃的神经体液, 改善了心肌的耗氧与收缩及舒张功能等, 从而使心肌发生生物学逆重构改变^[8]。一般认为, LVAD 支持下恢复正常的左心室结构和功能与心肌间质成分和结构的恢复会有很大的关系, 然而该器械治疗后间质总胶原成分的改变尚有争议。部分研究结果显示总胶原成分发生减少, 部分结果显示反而增多, 有学者考虑可能与患者是否应用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 类药物有关^[1]。

2.3 心肌微血管密度

心力衰竭患者心肌微血管密度降低, 被认为与心肌收缩功能不全和心脏重构有关。现有文献提示, 去除心肌血流动力学负荷能够上调血管再生相关基因表达并提高心肌微血管密度^[1,9]。

3 心脏逆重构的临床评价及预测方法

3.1 超声心动图

评价方面,经胸超声心动图使用简便,可动态观察心脏的结构和功能,是临床评价心脏收缩与舒张功能最常用的方法。Udelson 等^[10]开展的一项荟萃分析表明,左心室射血分数(LVEF)升高,左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)和左心室质量的降低是反映逆重构的可靠证据,且与临床预后存在相关性。Kramer 等^[11]认为,左心室容积和 LVEF 是临床实用的评估经治疗后左心室发生逆重构的替代指标。国内开展的一项研究显示,利用超声心动图分层应变技术分析肥厚型梗阻性心肌病改良扩大 Morrow 术前和术后左心室游离壁三层心肌的(心内膜下、中层和心外膜下心肌)纵向应变和环形应变的变化,用线性回归法识别左心室游离壁逆重构的影响因素,可评价肥厚型梗阻性心肌病改良扩大 Morrow 术后左心室游离壁逆重构的发生^[12]。预测方面, Buss 等^[13]开展的一项临床研究入选了 42 例晚期心力衰竭患者(纽约心脏协会心功能分级 III~IV 级、QRS 间期 > 130 ms 和 LVEF < 35%),分别于 CRT 治疗前和治疗后 6~8 个月接受超声检查,通过对比超声心动图相位成像法(EPI)测量 12 节段速度达峰时间标准差内的平均相位指数和传统组织多普勒成像法(TDI)测量左心室不同步指数-速度达峰时间标准差(Ts-SD)的结果来评估左心室非同步性。结果显示, EPI 能够预测 CRT 治疗患者的心脏的功能恢复和左心室逆重构。该方法客观、准确测量左心室非同步性,在预测左心室逆重构方面不劣于 TDI。

3.2 心脏磁共振成像(CMR)

CMR 技术是当前测量心室容积、室壁厚度、左心室质量和 LVEF 等心脏收缩与舒张功能指标的金标准,其准确度明显优于超声心动图^[14]。此外,部分成像技术能观察心肌间质和微循环的病变,而这点是超声心动图的劣势。例如,细胞外容积分数是弥散纤维化程度的替代测量指标, T1mapping 技术能提供测量该分数的新方法,其所测得的“对比剂之后 T1 反转时间”与组织的纤维化程度成反比关系^[15,16]。磁共振灌注成像技术具有良好的空间分辨力,能够评估功能不全的微血管透壁分布情况及心内膜下灌注情况^[17-19]。而预测方面, CMR 具有应用前景。过去开展的一项研究显示,基线水平低程度的延迟钆增强(LGE)是 12 个月左心室逆重构发生的独立预测因素^[20]。然而, Masci 等^[21]开展了一项“延迟增强心血管核磁研究”,连续入选 58 例扩张型心肌病患者,予规范化最佳治疗后接受 CMR 检查(基线和随访 24 个月时共两次检查),内容包括评估左心室容积、功能和 LGE。左心室逆重构被定义为满足 LVEF $\geq 10\%$ 和 24 个月后随访 LVEDV $\geq 10\%$ 。结果显示, 22 例患者(38%)观察到左心室逆重构的发生,基线水平和随访 24 个月 Δ LGE 范围存在差异,基线水平未检测到 LGE 的患者的左心室容积明显减小,伴射血量和 LVEF 的显著提高。在校正年龄、心率、纽约心脏协会心功能分级、LVEF 后多变量回归分析显示,基线水平未检测到 LGE 是左心室发生逆重构的强预测因素(OR=10.857, 95%CI:1.8444~63.911, $P=0.008$)。此外,国外新近开展的一项前瞻性注册研究显示,利用 CMR 评估梗死面积和微循环阻塞(MVO)可以预测 ST 段抬高型心肌梗死

后逆重构的发生^[22]。

3.3 生物标志物

各种生物标志物不能用于评估心脏逆重构,但是部分如 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)和可溶性 ST2(ST2)临床证实可用于预测逆重构的发生。例如 Lupon 等^[23]研究了一种以 ST2 为主的临床评分方法来预测左心室逆重构。这种“ST2-R2”评分方法收集的变量包括 ST2 < 48 ng/ml、非缺血病因、无完全性左束支传导阻滞、心力衰竭持续时间 < 12 个月、基线 LVEF < 24% 以及接受 β 受体阻滞剂治疗。结果显示,以新型生物标志物 ST2 和 5 种临床变量设计的“ST2-R2”评分能够预测收缩性心力衰竭患者左心室逆重构的发生, ST2 是目前唯一一种与心脏逆重构发生相关的独立血浆生物标志物。另外, Kaufmann 等^[24]研究发现,对于老年心力衰竭患者, NT-proBNP 指导治疗在提高 LVEF 上优于心力衰竭症状指导治疗,提示 NT-proBNP 或许可以用于预测逆重构。

3.4 其他

单光子发射计算机断层显像(SPECT)下心肌灌注成像(MPI)在定性和定量评价心肌微循环功能、心肌活性方面有重要作用。Chiang 等^[25]研究证实, MPI 可评价 CRT 治疗后发生不同程度的心脏逆重构患者心肌基质的显著差异性。另外,心内膜心肌活检(EMB)是临床常用的辅助诊疗手段, Ishii 等^[26]新近开展的研究发现,对于特发性扩张型心肌病患者给予最佳药物治疗后,行 EMB 取心肌标本通过半定量法进行心肌退化(CD)评分,结果提示, CD 评分可预测特发性扩张型心肌病患者左心室逆重构的发生。

4 结语

随着对心力衰竭病理生理机制的深入认识,各种治疗方法已重点放在纠正神经体液机制的异常激活,延缓甚至逆转心室重构,以期改善心力衰竭患者的远期预后。未来希望开展更多相关研究,以揭示心脏逆重构的确切发生机制和提供药物或器械治疗的更多循证依据。

参考文献

- [1] Mann DL, Barger PM, Burkoff D. Myocardial recovery and the failing heart. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 2465-2472.
- [2] Kass DA, Baughman KL, Pak PH, et al. Reverse remodeling from cardiomyoplasty in human heart failure. External constraint versus active assist. *Circulation*, 1995, 91: 2314-2318.
- [3] Levin HR, Oz MC, Chen JM, et al. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation*, 1995, 91: 2717-2720.
- [4] Mann DL, Burkoff D. Myocardial expression levels of micro-ribonucleic acids in patients with left ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 2279-2281.
- [5] D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*, 2001, 85: 499-504.
- [6] Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, et al. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Int J Cardiol*, 2007, 118: 295-303.
- [7] Soppa G, Barton P, Terracciano C, et al. Left ventricular assist device-induced molecular changes in the failing myocardium. *Curr Opin Cardiol*, 2008, 23: 206-218.
- [8] Goldfinger JZ, Nair AP. Myocardial recovery and the failing heart: